Aus der Medizinischen Klinik E
der Universität Düsseldorf
(Direktor : Prof . Dr . med . H . Zimmermann)

HDL-CHOLESTERIN-BESTIMMUNG IM KLINISCHEN LABORATORIUM

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
THOMAS KENSCHE

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538105_0030

Aus der Medizinischen Klinik E
der Universität Düsseldorf
(Direktor : Prof . Dr . med . H . Zimmermann)

HDL-CHOLESTERIN-BESTIMMUNG IM KLINISCHEN LABORATORIUM

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
THOMAS KENSCHE

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Prof . Dr . Brüster

Referent
gez . Prof . Dr . Berchtold

Korreferent
gez . Prof . Dr . Gries

Inhalt Seite

1.	Zusammenfassung	1
2.	Einleitung	2
2.1.	Einflußgrößen	3
2.1.1.	(Körperliche Aktivität)	3
2.1.2.	(Weibliche Sexualhormone)	3
2.1.3.	(Diät, Ernährung)	4
2.1.4.	(Körpergewicht)	4
2.1.5.	(Geschlecht)	4
2.1.6.	(LDL-Cholesterin)	4
2.1.7.	(HDL_2 - HDL_3)	5
2.2.	Metabolismus	5
2.2.1.	Lipoproteinfraktionen	5
2.2.2.	Biophysik, Biochemie	6
2.3.	Methoden der HDL-Cholesterin-Bestimmung	7
2.3.1.	(Ultrazentrifugation)	7
2.3.2.	(Elektrophorese)	7
2.3.3.	(Fällungsmethoden)	7
2.3.4.	(Bestimmung bzw. Errechnen des LDL-Cholesterins)	9
3.	Material und Methoden	10
3.1.	Erste Serumreihe	10
3.1.1.	Methode A	10
3.1.2.	Methode B	11
3.1.3.	Datenmaterial	11
3.1.4.	(LDL-Cholesterin)	12
3.2.	Zweite Serumreihe	13
3.2.1.	Methode C	13
3.2.2.	Datenmaterial	13
3.2.3.	(Beta-Cholesterin)	13
4.	Statistische Auswertungen	15
5.	Ergebnisse	16
6.	Schlußfolgerung	17
7.	Tabellen und Abbildungen	18
8.	Literaturverzeichnis	27

1. Zusammenfassung

Um die Verwendbarkeit einer neuen enzymatischen Methode der HDL-Cholesterin-Bestimmung (HDL = high density lipoprotein) für größere Mengen von Serumproben zu testen, wurde sie mit zwei bewährten Methoden in zwei Reihen von Serumproben verglichen. Die Korrelationskoeffizienten waren beim Vergleich mit der Autoanalyzer-Methode (11/37) $r = 0,75$ ($p < 0,001$, $n = 162$) für HDL-Cholesterin und $r = 0,99$ ($p < 0,001$, $n = 69$) für LDL-Cholesterin (LDL = low density lipoprotein); das LDL-Cholesterin wurde jeweils nach der Friedewald-Formel (18) errechnet. Beim Vergleich mit den α-Cholesterin-Werten nach der quantitativen Elektrophorese-Methode (34,36) war der Korrelationskoeffizient $r = 0,85$ ($p < 0,001$, $n = 97$). Der Korrelationskoeffizient beim Vergleich der nach Friedewald errechneten LDL-Cholesterin-Werte mit dem direkt bestimmten ß-Cholesterin betrug $r = 0,95$ ($p < 0,001$), und zwar sowohl für Seren mit Triglyzeriden <400 mg/100 ml ($n = 84$) als auch mit Triglyzeriden <500 mg/100 ml ($n = 89$). Damit ist die neu eingeführte enzymatische Methode der HDL-Cholesterin-Bestimmung verglichen mit den zwei bewährten Methoden sehr gut geeignet. Der Korrelationskoeffizient für die quantitative Elektrophoresemethode ist höher als der für die ältere Autoanalyzer-Methode. Die neue Methode eignet sich auch für epidemiologische Untersuchungen größeren Umfangs.

2. Einleitung

1951 fanden Barr et al. (5) erniedrigte Serum-HDL-Werte (HDL = high density lipoprotein) bei Personen mit koronarer Herzkrankheit. Verschiedene Untersuchungen brachten vergleichbare Ergebnisse (um 1960), aber die Serum-HDL gerieten wieder in Vergessenheit; man konzentrierte sich auf das Gesamtcholesterin und die Serum-LDL (LDL = low density lipoprotein) (44) in der Erforschung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Ein deutlich erkennbares vermehrtes Interesse an HDL und HDL-Cholesterin besteht seit 1975. Es wurde zunächst durch die Feststellung ausgelöst, daß der Körper-Cholesterin-Pool mit sinkenden HDL ansteigt (45). Miller und Miller formulierten, daß die HDL die Aufnahme von Cholesterin aus peripheren Geweben (also auch aus Arterienwänden) und den Transport zur Leber fördern könnten. Ein Bezug zwischen koronarer Herzkrankheit und HDL-Cholesterin wurde hergestellt. Die bald darauf folgenden Veröffentlichungen zum selben Thema (13, 24, 46, 47, 48, 53) stellten die Frage "Welche Rolle spielt HDL-Cholesterin bei koronarer Herzkrankheit?" erneut; die dazugehörenden Antworten ließen den begründeten Schluß zu, daß HDL-Cholesterin ein Schutzfaktor gegen die koronare Herzkrankheit ist. Die negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und Prävalenz für koronare Herzkrankheit wurde unabhängig gefunden von Adipositas und LDL-Cholesterin (53), von Triglyzeriden, LDL-Cholesterin und diastolischem Blutdruck (46), von allen Risikofaktoren (direkte Korrelation zwischen koronarer Herzkrankheit und allen Lipoproteinen mit einer Dichte $< 1{,}063$ g/ml) (47) und von Triglyzeriden und LDL-Cholesterin (13). Als aussagestärkster Prädikator für koronare Herzkrankheit wurde HDL-Cholesterin von Gordon et al. (24), Castelli et al. (13) und Miller et al. (47) bezeichnet. Eine große Anzahl von Autoren bekräftigten die These vom Schutzfaktor und besten Prädikator für koronare Herzkrankheit (6, 7, 16, 25, 27, 32, 39, 40, 44, 50, 55, 56, 58), so daß das HDL-Cholesterin immer mehr in den Blickpunkt des Interesses rückte.

2.1. Einflußgrößen

Früh wurde die Frage gestellt, ob und wie sich der HDL-Cholesterin-Spiegel im Blut beeinflussen läßt.

2.1.1. In einem Vergleich der Risikofaktoren bei Stadtbewohnern und Landwirten in Jamaica (46) wurde festgestellt, daß die Landbewohner mit ihrem durchschnittlich höheren HDL-Cholesterin-Spiegel, weniger Körperfett, niedrigerem Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und niedrigen Triglyzeriden, körperlich leistungsfähiger waren als die Geschäftsleute aus der Stadt. Exaktere Aussagen speziell zum Verhältnis zwischen körperlichem Trainingszustand und HDL-Cholesterin machten verschiedene Autoren (16, 25, 30, 60, 63); Untrainierte wurden trainiert, Herzinfarkt-Überlebende wurden vorsichtigen Laufübungen unterzogen, Seren von Leistungs- und Hochleistungssportlern wurden untersucht. Schon 1964 wurden erhöhte HDL-Cholesterin-Werte bei schwedischen Skiläufern gefunden (12). Alle Ergebnisse zeigten positive Korrelationen zwischen der Güte des körperlichen Trainingszustandes und dem HDL-Cholesterin-Spiegel im Serum. Es darf vorausgesetzt werden, daß häufige und/oder intensive körperliche Aktivität mit geringer Prädisposition für koronare Herzkrankheit assoziiert ist (49, 51).

2.1.2. Untersuchungen, die sich mit der Beeinflußbarkeit des HDL-Cholesterin-Spiegels im Blut durch Kontrazeptiva und nicht kontrazeptive Östrogene und Gestagene befaßten (2, 8), zeigten, daß Frauen, die Östrogene regelmäßig applizierten, durchschnittlich höhere HDL-Cholesterin-Werte hatten als Frauen, die keinerlei Steroidhormone einnahmen; bei Frauen, die Gestagene einnahmen, war das Serum-HDL-Cholesterin erniedrigt. Bei Mischpräparaten wurden anteilmäßige Veränderungen festgestellt (8).

2.1.3. Arbeiten über die Beeinflußbarkeit von HDL-Cholesterin-Spiegeln im Blut durch Diät (bzw. Ernährung allgemein) bieten ein buntes Bild, eindeutige Ergebnisse gab es zumeist nicht. Hjerman et al. (28) beschreiben allerdings in der Oslo-Studie einen Anstieg des HDL-Cholesterins im Serum nach vierjähriger Diät mit weniger gesättigten Fettsäuren, weniger Cholesterin und mehr Kohlenhydraten als bei der Kontrollgruppe. Hartung et al. (25) fanden eine signifikante Korrelation zwischen Eierverbrauch und HDL-Cholesterin im Serum, warnten aber vor einer Überbewertung dieses Ergebnisses, da sich hohe HDL-Cholesterin-Werte viel deutlicher mit hoher körperlicher Aktivität in Zusammenhang bringen ließen.

2.1.4. Mehrere Studien zeigen eine negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und Körpergewicht (24, 40, 53), in anderen Untersuchungen wurde diese Korrelation nicht gefunden (17); in einer Studie mit einer besonders großen Anzahl von adipösen Patienten (n = 1.332) wurde eine negative Korrelation zwischen relativem Körpergewicht und HDL-Cholesterin im Serum festgestellt, signifikant war die Korrelation allerdings nur bei Frauen (7).

2.1.5. Frauen vor der Menopause haben einen durchschnittlichen HDL-Cholesterin-Wert von ca. 52 mg/100 ml, Männer im Durchschnitt 44 mg/100 ml (48). Mittelbar findet sich eine Erklärung dafür in der Tatsache, daß Frauen vor der Menopause einen höheren Östrogenspiegel haben (s. Kap. 2.1.2). Es wurde festgestellt, daß bei Frauen vor allem der HDL_2-Anteil erhöht ist (s. Kap. 2.1.7 und 2.2.1) (22, 63).

2.1.6. LDL-Cholesterin ist als atherogenes Lipoprotein seit langem bekannt. Im Serum des atherosklerotischen Patienten kann man eine deutliche Erhöhung des LDL-Cholesterin-Wertes beobachten (26). Für die Klassifizierung der verschiedenen

Formen von Hyperlipoproteinämien ist die Messung bzw. das Errechnen des LDL-Cholesterin-Wertes im Serum unerläßlich. Miller et al. fanden regelmäßig erhöhte LDL-Cholesterin-Werte in den Seren von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (47); allerdings war die negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und koronarer Herzkrankheit von höherer Signifikanz. Das in westlichen Ländern häufig erhöhte LDL-Cholesterin bei "Gesunden" prädisponiert diese zu erhöhtem Atherosklerose-Risiko (9).

2.1.7. Die HDL lassen sich weiter unterteilen in HDL_2 und HDL_3. Gofman et al. (22) beobachteten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und signifikant erniedrigtem Serum-HDL-Cholesterin eine vorwiegende Erniedrigung der HDL_2. Ein erhöhter HDL_2/HDL_3-Quotient bei erniedrigtem Atherosklerose-Risiko wurde von Lewis beobachtet (39).

2.2. Metabolismus

Der Metabolismus der HDL ist Gegenstand zahlreicher und umfangreicher Untersuchungen (31, 42, 52, 57). Einen knappen Überblick über die Lipoproteinfraktionen und die biologischen Eigenschaften der HDL bieten die folgenden zwei Kapitel und Tabelle 2.

2.2.1. Lipoproteinfraktionen

Die Zusammensetzung der Lipoproteine differiert stark. VLDL (very low density lipoprotein) enthalten hauptsächlich Triglyzeride. Sie werden deshalb üblicherweise zur Abschätzung des Triglyzeridgehaltes im chylomikronenfreien (= Nüchtern-) Serum bestimmt.

Die LDL tragen den größten Anteil des Gesamtcholesterins. Hohe Serum-LDL-Werte stehen seit langem neben dem Gesamtcholesterin als wichtiger labormäßig feststellbarer Risikoindikator für die koronare Herzkrankheit (23).

Die HDL bestehen in erster Linie aus Protein (ca. 50 %), aus ca. 27 % Phospholipiden, 7 % freiem Cholesterin, 15 % Cholesterinestern und aus Triglyzeriden.

Mittels der Ultrazentrifugation werden die HDL weiter unterteilt in HDL_2 (Dichte 1,063 - 1,125 g/ml) und HDL_3 (Dichte 1,125 - 1,21 g/ml). Die HDL_2 enthalten mehr Cholesterin und Phospholipide, sowie weniger Protein als die HDL_3.

Der höhere HDL_2-Anteil bei Frauen vor der Menopause wird mit einer hormonellen Regulation dieser Fraktion in Zusammenhang gebracht (32). Außerdem sind die höheren HDL-Cholesterin-Werte bei Frauen (4, 33) durch HDL_2 bedingt.

Es werden noch VHDL (very high density lipoprotein) und HDL_1 erwähnt. Die HDL_1 haben Ähnlichkeit mit den LDL, nach Ultrazentrifugation findet man sie sowohl in der LDL- als auch in der HDL-Fraktion wieder, bei Fällung werden sie mit den LDL und den VLDL präzipitiert (55). Der Anteil der HDL_1 an der gesamten HDL-Fraktion ist anscheinend verschwindend gering.

Von den VHDL vermutet Nikkilä (50), daß sie nur aus apo-A I (Apoprotein A I, siehe unten) und Phospholipiden (Phospholipid-Komplex) bestehen und im zirkulierenden Blut Cholesterin und weitere Lipide aus dem Gewebe aufnehmen.

Die Apolipoproteine der HDL apo-A I, apo-A II (zusammen 80 bis 90 % der Apoproteine), apo-C I (5 - 10 %) und andere (5 - 10 %) (55) lassen sich mittels immunologischer Methoden voneinander trennen. Ihre Bedeutung innerhalb der HDL ist noch weitgehend unbekannt (6).

2.2.2. Biophysik, Biochemie

Die HDL sind elektronenmikroskopisch als sphärische Form mit einem Durchmesser von ca. 100 Å erkennbar (55). Tierversuche lassen darauf schließen, daß die HDL-Vorstufen im glatten

endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen gebildet werden. Diese sogenannten "nascent" HDL werden unter Lipid- und Proteinaufnahme zu zirkulierenden HDL umgeformt (50).

Das Cholesterin kann von den meisten Geweben synthetisiert werden, abgebaut wird es nur in der Leber zu Gallensäuren. Die LDL transportieren den Hauptanteil des Cholesterins, doch beim Gesunden wird ein Viertel des Cholesterins in den HDL wiedergefunden. Die HDL spielen eine wichtige Rolle beim Rücktransport von Cholesterin aus peripheren Geweben in die Leber (32, 45).

2.3. Methoden der HDL-Cholesterin-Bestimmung

Die üblichen Labormethoden zur Ermittlung der HDL-Werte sind die Ultrazentrifugation, die Elektrophorese und verschiedene Methoden der Fällung.

2.3.1. Die Ultrazentrifugation (21) wird im Routinelabor nicht angewandt. Die Konstruktion der Rotoren läßt eine Zentrifugation größerer Mengen von Serumproben nicht zu. Der Zeitaufwand ist beträchtlich (2 - 18 h) (15).

2.3.2. Als eleganter und mit größeren Mengen von Serumproben durchführbar (z. B. 16 Proben gleichzeitig; 29) erweist sich die Elektrophorese auf Agarosegel (14, 29, 34, 35, 36); mit dieser Methode können, wie bei der Ultrazentrifugation, zugleich die anderen Lipoproteine quantitativ dargestellt werden.

2.3.3. Am häufigsten werden zur quantitativen Analyse der HDL verschiedene Fällungsmethoden angewandt. Das Prinzip der Fällung beruht darauf, daß alle Lipoproteine die apo-B enthalten, also die VLDL und die LDL, durch anionische Polysaccharide und zweiwertige Metallionen gefällt werden, während

die HDL-Fraktion in Lösung bleibt, da sie als einzige kein apo-B enthält. Burstein et al. (11) beschreiben vier Fällungsmethoden; meistens wird die Fällung mit Heparin und Mn^{++} bevorzugt. Endler et al. (15) stellen drei Fällungsmethoden (Heparin-Mn^{++}, Phosphorwolframat-Mg^{++}, Dextransulfat-Mg^{++}) insoweit als gleichwertig hin, als bei allen drei Methoden die Fällung vollständig ist; eine vierte Methode (Polyäthylenglykol 6000) wird verworfen, weil keine reine HDL-Fraktion gewonnen werden konnte. Warnick und Albers (62) verwerfen eine Methode mit Dextransulfat 2000 und Ca^{++}, weil die HDL teilweise mitgefällt und deshalb falsch zu niedrig bestimmt worden waren.

Zur Bestimmung des HDL-Cholesterins werden verschiedene Kombinationen von Methoden beschrieben.

Die Fällung mit Phosphorwolframsäure und Mg^{++} nach Burstein et al. (11) und Lopes-Virella et al. (41) mit anschließender enzymatischer Bestimmung des Cholesterinanteils nach Röschlau et al. (54) ist wenig aufwendig und liefert bei Beachtung der für enzymatische Tests gültigen Vorschriften zufriedenstellende Ergebnisse (s. Kap. 3.1.2).

Am häufigsten wird bei der HDL-Cholesterin-Bestimmung die Fällung mit Heparin und Mn^{++} nach Burstein et al. (11) benutzt, wobei anschließend die Bestimmung des Cholesterinanteils (37) im Autoanalyzer durchgeführt wird. Für die standardmäßige Bestimmung großer Mengen von Serumproben scheint diese Methode besonders geeignet. Ein Nachteil besteht allerdings darin, daß man erst eine gewisse Menge von Serumproben sammeln muß, damit sich die Inbetriebnahme des Autoanalyzers lohnt.

Auf mit Fällungsmethoden gemessenen HDL-Cholesterin-Werten beruhen die Ergebnisse zahlreicher epidemiologischer Studien. Um für epidemiologische Projekte und für größer anfallende

Mengen von Serumproben geeignete Methoden zu finden, wurde eine neue Methode in zwei Vergleichen mit zwei bewährten Methoden getestet.

2.3.4 Analog zum Verfahren beim HDL-Cholesterin (s. 2.3.2 kann mit der Elektrophorese auf Agarosegel auch das LDL quantitativ bestimmt werden. Bei Methoden, bei denen das LDL nicht direkt bestimmt wurde, wurde das LDL-Cholesterin nach der Friedewald-Formel errechnet (s. 3.4.1).

3. Material und Methoden

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind zwei statistische Vergleiche. Die Serumproben, deren Lipoprotein- und Lipidwerte der Statistik zugrunde lagen, stammten von Patienten der Übergewichtigen-Ambulanz, der Hyperlipoproteinämie-Ambulanz, der Diabetes-Ambulanz und verschiedener Stationen der Medizinischen Klinik E der Universität Düsseldorf. Das Blut wurde den Patienten entnommen, nachdem sie 12 bis 14 Stunden lang nüchtern gewesen waren (43). Die Seren wurden bei minus 20 Grad Celsius aufbewahrt und kurz vor der Bestimmung bei Raumtemperatur aufgetaut (15, 47).

3.1. Erste Serumreihe

In der Zeit vom 27.08.1979 bis 17.10.1979 wurden im Stoffwechsellabor der Medizinischen Klinik E von 168 Seren mit zwei Methoden die HDL-Cholesterin-Werte bestimmt:

3.1.1 Methode A (Referenzmethode): Die HDL wurden durch Fällung der VLDL und der LDL mit Heparin-$MnCl_2$ isoliert (11). Dazu wurden 2 ml Serum mit 0,1 ml $MnCl_2$ und 0,08 ml Heparin (Liquemin 25.000 Roche) versetzt und mit 3.000 U/min bei +4 Grad Celsius 20 min lang zentrifugiert. Bei Triglyzeridwerten >200 mg/100 ml wurde das Serum 1:2 mit 0,9 % NaCl-Lösung verdünnt. Nach Zentrifugation wurden 500 µl des Überstandes mit Isopropanol (Merck Art. 995) 1:20 verdünnt und mit 8.000 U/min bei +4 Grad Celsius 10 min lang zur Fällung des Proteinanteils zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und darin das HDL-Cholesterin nach Levine und Zak im Technicon Autoanalyzer bestimmt (37). Die Bestimmung erfolgte photometrisch mit Farbreagenz aus $FeCl_2$, H_2SO_4 (98 %ig, Merck Art. 748), Essigsäure (100 %ig, Merck Art. 63E) und Aqua dest. bei 520 nm. Die Auswertung des Flußdiagramms erfolgte anhand von Cholesterin-Standardwerten (Merck Art. 24622).

Des weiteren wurde von allen Seren das Gesamtcholesterin (Test-Combination Cholesterin, CHOD-PAP-Methode, Enzymatischer Farb-Test, Boehringer Mannheim, Best.-Nr. 187 313) nach Röschlau et al. (54) und Trinder, sowie der Triglyzeridwert (Test-Combination Triglyzeride vollenzymatisch (Neutralfett), Boehringer Mannheim, Best.-Nr. 126 039) bestimmt.

3.1.2. Methode B (diese Methode wurde neu eingeführt und getestet): Bestimmung des HDL-Cholesterins mit der Test-Combination HDL-Cholesterin, Fällungsreagenz, Best.-Nr. 400 971, Boehringer Mannheim, nach Burstein, Scholnik und Morfin (11) und Lopes-Virella et al. (41) und anschließende Bestimmung des Cholesterins in den HDL mit der CHOD-PAP-Methode (s. Kap. 3.1.1).

Bei dieser Methode wurde folgendermaßen vorgegangen:
Für die Fällung wurden jeweils 100 µl Fällungsreagenz aus der Test-Combination HDL-Cholesterin (Phosphorwolframsäure und $MnCl_2$) mit 1.000 µl der bei Raumtemperatur aufgetauten Serumprobe gemischt; das Gemisch wurde 10 min bei Raumtemperatur inkubiert; dann wurde 30 min bei 4.000 U/min zentrifugiert. Der klare Überstand wurde sofort abgetrennt. 50 µl des Überstandes wurden mit 2.000 µl des CHOD-PAP-Reagenz gemischt und 20 min bei 20 - 25 Grad Celsius inkubiert. Danach wurde die Extinktion gegen Reagentienleerwert im Spektralphotometer (Shimadzu UV 210 A Digitalphotometer) bei 500 nm gemessen.

Zur Berechnung der HDL-Cholesterin-Konzentration gibt der Hersteller den Umrechnungsfaktor 261 an. Um den HDL-Cholesterin-Wert zu erhalten, multiplizierte man diesen Faktor mit der gemessenen Extinktion.

3.1.3. Datenmaterial
Material für die Ermittlung der Korrelation zwischen den beiden beschriebenen Methoden waren die für die angegebene Zeit

(s. Kap. 3.1) zutreffenden HDL-Cholesterin-Daten aus dem Stoffwechsellabor. Die Werte für Gesamtcholesterin und Triglyzeride wurden aus den der jeweiligen Ambulanz bzw. Station zugehörigen Krankendateien entnommen; dabei fand eine Kontrolle dahingehend statt, daß das jeweilige Datum der Blutentnahme im Laborbuch mit dem Datum im Krankenblatt übereinstimmen mußte. Von den 168 nach Methode A und B bestimmten HDL-Cholesterin-Werten waren im Laborbuch vier mit der Bemerkung "Fettring" oder "Serum stark lipämisch", sowie zwei weitere mit der Angabe "Serum hämolytisch" versehen. Diese Bemerkungen fanden sich in den Krankenblättern bei den Angaben über Cholesterin- und Triglyzerid-Werte wieder. Die Daten von diesen sechs Seren wurden aus dem Vergleich herausgenommen. Der statistische Vergleich schränkte sich somit auf die aus 162 Seren ermittelten Daten ein.

3.1.4. Die LDL-Cholesterin-Werte wurden nach der Friedewald-Formel errechnet (18) (Ch = Cholesterin):

$$\text{LDL-Ch} = \text{Gesamt-Ch} - \left(\text{HDL-Ch} + \frac{\text{Triglyzeride}}{5}\right)$$

Dazu wurden für jede Serumprobe einzeln die Triglyzerid- und Gesamtcholesterin-Werte jeweils zum einen mit den zugehörigen mit der Methode A ermittelten HDL-Cholesterin-Werten, zum anderen mit den nach Methode B ermittelten HDL-Cholesterin-Werten verrechnet. Beim statistischen Vergleich der LDL-Cholesterin-Werte fielen von den o. g. 162 Seren 93 aus folgenden Gründen weg:
nicht übereinstimmendes Datum (s. Kap. 3.1.3)
Triglyzeridwert >400 mg/100 ml (18).
Die Daten der übrigen 69 Serumproben wurden zum Vergleich der LDL-Cholesterin-Werte verwendet.

3.2. Zweite Serumreihe

In der Zeit vom 27.08.1979 bis 17.11.1980 wurden 97 Seren mit der Methode B (s. Kap. 3.1.2) im Stoffwechsellabor der Medizinischen Klinik E der Universität Düsseldorf und zugleich im klinisch-chemischen Laboratorium (Leitung Frau Prof. I. R. Kupke) der Kinderklinik der Universität Düsseldorf mit einer quantitativen Elektrophorese-Methode ermittelt:

3.2.1 Methode C (Referenzmethode): Für diese Mikromethode werden pro Bestimmung nur 15 µl Plasma benötigt (29). Die Genauigkeit ist hoch; die Präzision für alpha-Cholesterin wurde für höher befunden (1,4 %) als die Präzision für HDL-Cholesterin, das mit der Ultrazentrifuge ermittelt worden war (3,1 %) (36). Nach der elektrophoretischen Trennung der Lipoproteine auf Agarosegel wurden die Proben getrocknet, jede für sich in HCl gelöst und mit Trispuffer neutralisiert (34). Die enzymatische Cholesterin-Bestimmung wurde mit einer modifizierten "Lösung 5" der Biochemica Test-Combination (Boehringer Mannheim, Best.-Nr. 124 086) durchgeführt (34).

3.2.2. Datenmaterial
Material zur Ermittlung der Korrelation in der zweiten Serumreihe war ein Auszug aus den Labordaten des klinisch-chemischen Laboratoriums der Kinderklinik; die Werte waren in mmol/l angegeben; zur Umrechnung in die bei allen anderen Daten angegebene Dimension mg/100 ml wurden sie durch 0,02586 (Cholesterin) bzw. durch 0,0113 (Triglyzeride) dividiert. Die nach dem Datum der Blutentnahme dazugehörigen HDL-Cholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyzerid-Werte aus dem Stoffwechsellabor der Medizinischen Klinik E wurden aus den Krankendateien herausgesucht (s. Kap. 3.1.3).

3.2.3 Die LDL-Cholesterin-Werte wurden mit der Friedewald-Formel ausgerechnet und mit den elektrophoretisch direkt bestimmten beta-Cholesterin-Werten zweimal korreliert: zum einen

aus 89 Seren (Triglyzeride <500 mg/100 ml; 8 von den in Kap. 3.2 genannten 97 Seren fielen weg wegen nicht übereinstimmendem Datum und/oder Triglyzeride >500 mg/100 ml), zum anderen aus 84 Seren (Triglyzeride <400 mg/100 ml; 5 weitere Seren fielen weg, weil die Triglyzeridwerte über 400 mg/100 ml lagen) (18).

4. Statistische Auswertungen

Die Berechnungen wurden mit einem Hewlett-Packard-97-Rechner mit Magnetkartenprogrammen und Magnetkarten-Datenspeichersystem durchgeführt. Für die statistischen Größen Mittelwert, Standardabweichung und Korrelationskoeffizient wurde das Programm ST1-01A (BASIC STATISTICS FOR TWO VARIABLES) verwendet. Dann wurden die für das folgende Programm nicht benötigten Datenspeicher gelöscht, die verbliebenen Daten wurden mit einer Datenspeicherkarte konserviert. Letztere Daten wurden im Programm SD-03A (CURVE FITTING) zur Ermittlung der Steigung (b) der Regressionsgeraden, ihres Schnittpunktes (a) mit dem Achsenkreuz und des Korrelationskoeffizienten verwendet. Mit letzterem Programm wurden pro Gerade 5 Hilfspunkte $(x,\hat{y})$ errechnet. Zum Ausrechnen der Größen Spannweite (Range) und Median wurden Tabellen angelegt. Die Signifikanz der Korrelationskoeffizienten wurde mit der Tabelle nach Crow und Gardner (Biometrica 46 (1959) 441) geprüft.

5. Ergebnisse

Der Vergleich zwischen den nach den Methoden A und B jeweils ermittelten HDL-Cholesterin-Werten ergab einen Korrelationskoeffizienten $r = 0,75$ ($p < 0,001$; $n = 162$), der Vergleich der aus den o. g. HDL-Cholesterin-Werten und den dazugehörigen Gesamtcholesterin- und Triglyzerid-Werten nach der Friedewald-Formel errechneten LDL-Cholesterin-Werte einen Korrelationskoeffizienten $r = 0,99$ ($p < 0,001$; $n = 69$).

In der zweiten Serumreihe wurde beim Vergleich der alpha-Cholesterin-Fraktion (Methode C) mit der HDL-Cholesterin-Fraktion (Methode B) ein Korrelationskoeffizient $r = 0,85$ ($p < 0,001$; $n = 97$) errechnet; die dazu nach Friedewald ausgerechneten LDL-Cholesterin-Werte wurden mit den direkt bestimmten beta-Cholesterin-Werten korreliert; dabei war das Ergebnis des ersten Vergleichs (Triglyzeride < 400 mg/100 ml) $r = 0,95$ ($p < 0,001$; $n = 84$), das des zweiten Vergleichs (Triglyzeride < 500 mg/100 ml) ebenfalls $r = 0,95$ ($p < 0,001$; $n = 89$).

6. Schlußfolgerung

Die durchweg hohen Korrelationskoeffizienten weisen darauf hin, daß die getestete Methode B der HDL-Bestimmung durch Fällung (11, 41) mit anschließender enzymatischer Cholesterin-Bestimmung (54) mit den anderen beschriebenen bewährten Methoden vergleichbar und somit austauschbar ist. Außerdem ist mit ihrer Anwendung ein vergleichbar geringer Aufwand verbunden. Die Methode B kann bei epidemiologischen Projekten und in sonstigen Fällen, in denen größere Mengen von Serumproben anfallen, angewandt werden. Des weiteren kann eine Anwendung in Klinik und Praxis neben der Erhebung anderer Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit in Erwägung gezogen werden.

7. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Übersicht mit Beispielen der wichtigsten Zustände, Erkrankungen, Tätigkeiten und Noxen, die mit Veränderungen des HDL-Cholesterins im Serum einhergehen (modifiziert; nach Berchtold und Berger (6))

HDL-Cholesterin ist erniedrigt bei

- Männern verglichen mit Frauen (6, 48, 63)
- Progesteron und überwiegend progesteronhaltigen Kontrazeptiva (2, 6, 8)
- Adipositas (6, 7, 24, 40, 53)
- Hyperlipoproteinämie (6)
- bestimmten ethnischen Gruppen (40, 59)
- Rauchern (6, 8, 24, 63)
- koronarer Herzkrankheit (5, 6, 16, 56, 58)
- Diabetes mellitus (6)
- chronischer Hämodialyse und chronischem Nierenversagen (6, 10)
- ohne erhöhtes Atherosklerose-Risiko: Tangier-Krankheit (6)
- ß-Rezeptorenblockern (28a)

HDL-Cholesterin ist erhöht bei

- postpubertären Frauen verglichen mit Männern (6, 48, 63)
- Östrogentherapie und überwiegend östrogenhaltigen Kontrazeptiva (2, 6, 8)
- nach Gewichtsreduktion (24, 40, 53)
- familiärer Hyper-alpha-lipoproteinämie (19, 20)
- bestimmten ethnischen Gruppen (3, 40, 61)
- Alkoholkonsum (6, 8)
- gutem körperlichen Trainingszustand (12, 16, 25, 30, 46, 49, 51, 60, 63)
- Einwirkung bestimmter Pestizide (6)
- ß-Rezeptorenstimulatoren (28a)

Tabelle 2: Übersicht über die Lipoproteine (= Lp, Uz = Ultrazentrifugation, Ep = Elektrophorese, Tg = Triglyzeride, Ch = Cholesterin, Ph = Phospholipide)

Dichte (g/ml)	Nomenklatur der Lp		Proteingehalt (ca. %)	Am stärksten vertretenes Lipid (ca. %)
	Uz	Ep		
0,950	Chylomikronen	Chylomikronen	2,5	Tg 81
0,950-1,006	VLDL	prä-beta-Lp	7	Tg 52
1,006-1,063	LDL	beta-Lp	21	Ch 45
1,063-1,21	HDL	alpha-Lp	49	Ph 27

Tabelle 3: Ergebnisse aus den statistischen Vergleichen der beschriebenen Methoden (Ch = Cholesterin Tg = Triglyzeride, Meth = Methode, Fr = Friedewald, Korr = Korrelation, n = nach)

	zu Abb. 1	zu Abb. 2	zu Abb. 3	zu Abb. 4	zu Abb. 5
Korr zwischen x und y	x=HDL-Ch n Meth B	x=LDL-Chn Fr(HDL-Ch n Meth B)	x=HDL-Ch n Meth B	x=LDL-Ch n Fr(HDL-Ch n Meth B)	x=LDL-Ch n Fr(HDL-Ch n Meth B)
	y=HDL-Ch n Meth A	y=LDL-Ch n Fr(HDL-Ch n Meth A)	y=alpha-Ch n Meth C	y=beta-Ch n Meth C (Tg<400mg/100ml)	y=beta-Ch n Meth C (Tg<500 mg/100ml)
r ($p < 0,001$)	0,75	0,99	0,85	0,95	0,95
n	162	69	97	84	89
$\bar{x} \pm s$ (mg/100ml)	46,1±14,4	160±76	48,6±15,9	242±113	237±113
$\bar{y} \pm s$ (mg/100ml)	44,5±14,0	161±77	51,8±18,6	209±89	205±88
$\tilde{x}$ (mg/100ml)	45	143	45	200	197
$\tilde{y}$ (mg/100ml)	43	146	45	180	178
R_x (mg/100ml)	69	450	65	481	492
R_y (mg/100ml)	65	466	85	352	352
a	11,08	- 0,08	3,56	27,43	27,84
b	0,72	1,01	0,99	0,75	0,75

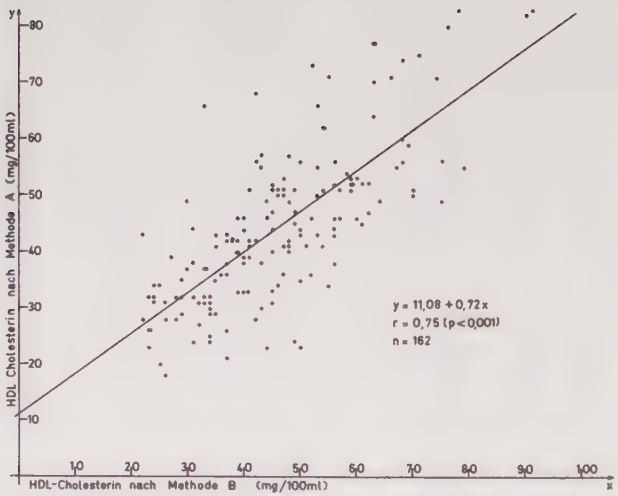

Abb.1: Korrelation zwischen HDL-Cholesterin nach Methode B (Fällung u. enzymatische Cholesterinbestimmung) und HDL-Cholesterin nach Methode A (Fällung u. Cholesterinbestimmung im AutoAnalyzer)

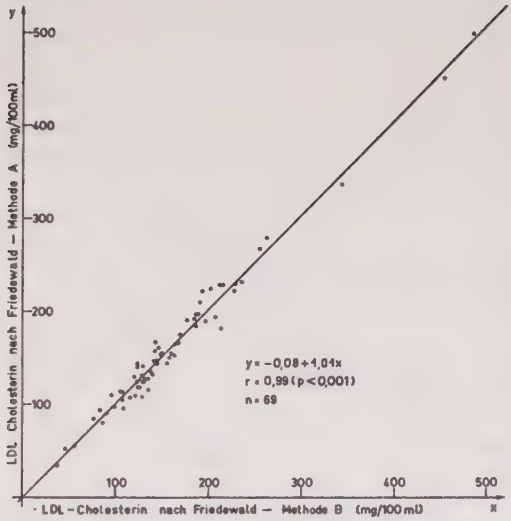

Abb. 2: Korrelation zwischen LDL-Cholesterin-Werten nach Friedewald. Für die Abszisse wurden die HDL-Cholesterin-Werte mit Methode B (Fällung und enzymatische Cholesterinbestimmung), für die Ordinate mit Methode A (Fällung und Cholesterinbestimmung im AutoAnalyzer) bestimmt

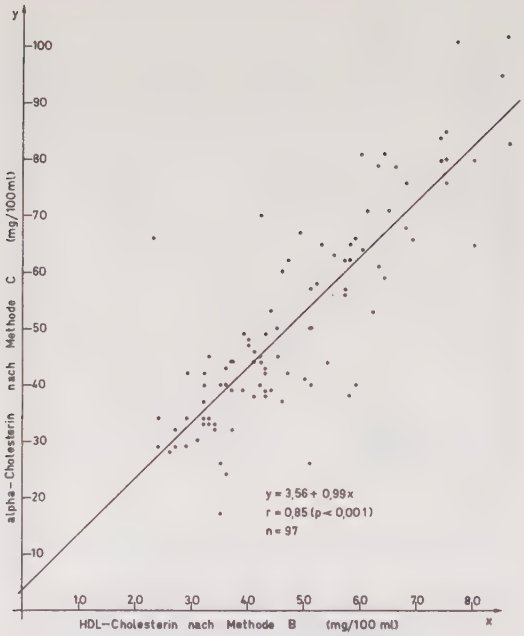

Abb. 3: Korrelation zwischen HDL-Cholesterin nach Methode B (Fällung und enzymatische Cholesterinbestimmung) und alpha-Cholesterin nach Methode C (elektrophoretische Trennung und enzymatische Cholesterinbestimmung)

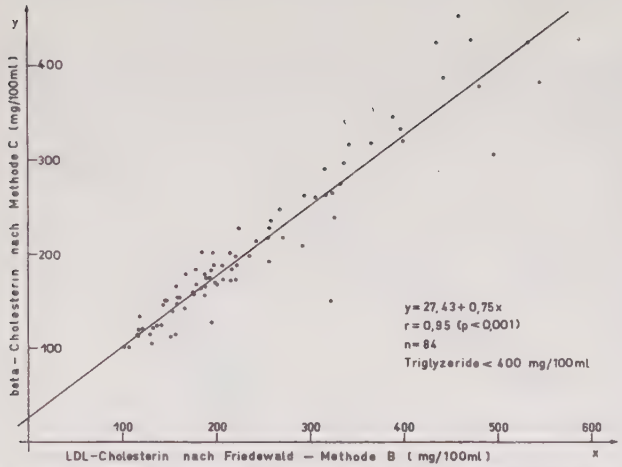

Abb. 4: Korrelation zwischen LDL-Cholesterin nach Friedewald (die zugehörigen HDL-Cholesterin-Werte wurden mit Methode B — Fällung und enzymatische Cholesterinbestimmung — ermittelt) und beta-Cholesterin nach Methode C (elektrophoretische Trennung und enzymatische Cholesterinbestimmung); Triglyzeride < 400mg/100ml

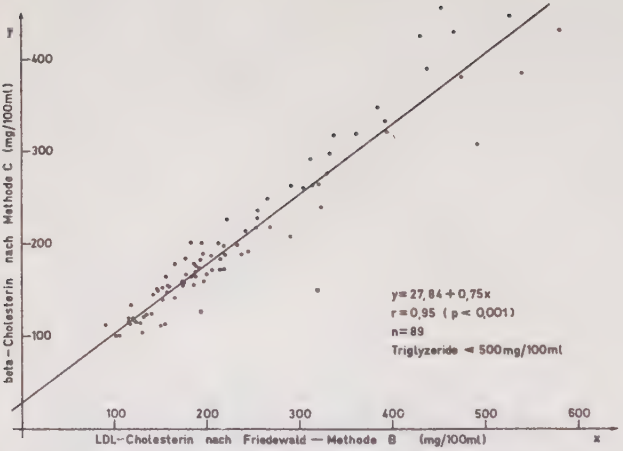

Abb. 5: Korrelation zwischen LDL-Cholesterin nach Friedewald (die zugehörigen HDL-Cholesterin-Werte wurden mit Methode B — Fällung und enzymatische Cholesterinbestimmung — ermittelt) und beta-Cholesterin nach Methode C (elektrophoretische Trennung und enzymatische Cholesterinbestimmung); Triglyzeride < 500mg/100ml

8. Literaturverzeichnis

1. Bachorik P.S., Wood P.D., Albers J.J., Steiner P., Dempsey M., Kuba K., Warnick R., Karlsson L.:
Plasma high density lipoprotein cholesterol concentrations determinated after removal of other lipoproteins by heparin/manganese precipitation or by ultracentrifugation
Clin. Chem. 22, 1828 (1976)

2. Bagett B., Nash H.A.:
Effects of contraceptive steroids on serum lipoproteins and cardiovascular disease scrutinized at workshop in Bethesda
Contraception 21, 115 (1980)

3. Bang H.D., Dyerberg J., Nielsen A.B.:
Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenland west coast Eskimos
Lancet 1, 1143 (1971)

4. Barclay M., Barclay R.K., Skipski V.P.:
High density lipoprotein concentrations in men and women
Nature (Lond.) 200, 362 (1963)

5. Barr D.P., Russ E.M., Eder H.A.:
Protein-lipid relationship in human plasma
Am. J. Med. 11, 480 (1951)

6. Berchtold P., Berger M.:
HDL-Cholesterin, ein Schutzfaktor gegen die koronare Herzkrankheit
Dtsch. med. Wschr. 103, 1537 (1978)

7. Berchtold P., Berger M., Jörgens V., Daweke C., Chantelau E., Gries F.A., Zimmermann H.:
Cardiovascular risk factors and HDL-cholesterol levels in obesity
Int. J. Obesity 5, 1 (1981)

8. Bradley D.D., Wingerd J., Petitti D.B., Krauss R.M., Ramcharan S.:
Serum high-density-lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins
N. Engl. J. Med. 299, 17 (1978)

9. Brown M.S., Kovanen P.T., Goldstein J.L.:
Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors
Science 212, 628 (1981)

10. Brunzell J.D., Albers J.J., Haas L.B., Goldberg A.P., Agadoa L., Sherrad D.J.:
Prevalence of serum lipid abnormalities in chronic hemodialysis
Metabolism 26, 903 (1977)

11. Burstein M., Scholnik H.R., Morfin R.:
Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions
J. Lipid Res. 11, 583 (1970)

12. Carlson L.A., Mossfeldt T.:
Acute effect of prolonged, heavy exercise on the concentrations of plasma lipids and lipoproteins in man
Acta Physiol. Scand. 62, 51 (1964)

13. Castelli W.P., Doyle J.T., Gordon T., Hames C.G., Hjortland M.C., Hulley S.B., Kagan A., Zukel W.J.:
HDL-cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study
Circulation 55, 767 (1977)

14. Conlon D.R., Blankenstein L.A., Pasakarnis P.A., Steinberg C.M., D'Amelio J.E.:
Quantitative determination of high density lipoprotein cholesterol by agarose gel electrophoresis
Clin. Chem. 25, 1965 (1979)

15. Endler A.T., Aberham R., Wider G.W., Widhalm K., Zyman H., Bayer P.M., Gabl F.:
Bestimmung von HDL-Cholesterin - ein Methodenvergleich
Med. Lab. (Stuttg.) 33, 16 (1980)

16. Erkelens D.W., Albers J.J., Hazzard W.R., Frederick R.C., Biermann E.L.:
High-density lipoprotein-cholesterol in survivors of myocardial infarction
J. Am. Med. Assoc. 242, 2185 (1979)

17. Førde O.H., Thelle M.S., Miller N.E., Miøs O.D.:
The Tromsø Heart Study: Distribution of serum cholesterol between high density and lower density lipoproteins in subjects of Norse, Finnish and Lappish origin
Acta Med. Scand. 203, 21 (1973)

18. Friedewald W.T., Levy R.I., Frederickson D.S.:
Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge
Clin. Chem. 18, 499 (1972)

19. Glueck C.J., Fallat R.W., Millet F., Gartside P., Elston R.C., Go R.C.P.:
Familial hyper-alpha-lipoproteinemia: Studies in eighteen kindreds
Metabolism 24, 1243 (1975)

20. Glueck C.J., Gartside P., Fallat R.W., Sielski J., Steiner P.M.:
Longevity syndromes: Familial hypobeta and familial hyper-alpha lipoproteinemia
J. Lab. Clin. Med. 88, 941 (1976)

21. Gofman J.W., DeLalla O., Glazier F., Freeman N.K., Lindgren F.T., Nichols A.V., Strisower B., Tamplin A.R.: The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorder, atherosclerosis and coronary heart disease Plasma 2, 413 (1954)

22. Gofman J.W., Young W., Tandy R.: Ischaemic heart disease, atherosclerosis and longevity Circulation 34, 679 (1966)

23. Goldstein J.L., Brown M.S.: The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis Ann. Rev. Biochem. 46, 897 (1977)

24. Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C., Kannel W.B., Dawber T.R.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study Am. J. Med. 62, 707 (1977)

25. Hartung G.H., Foreyt L.P., Mitchell R.E., Vlasek I., Gotto jr. A.M.: Relation of diet to high-density-lipoprotein cholesterol in middle-aged Marathon runners, joggers, and inactive men N. Engl. J. Med. 302, 357 (1980)

26. Havel R.J.: High-density lipoproteins, cholesterol transport and coronary heart disease Circulation 60, 1 (1979)

27. High density lipoproteins (HDL) Med. Lett. Drugs Ther. 21, 2 (1979)

28. Hjerman I., Enger S.C., Helgeland A., Holme I., Leren P., Trygg K.:
The effect of dietary changes on high density lipoprotein cholesterol. The Oslo Study
Am. J. Med. 66, 105 (1979)

28a Hooper P.L., Woo W., Visconti L., Pathak D.R.:
Terbutaline raises high-density-lipoprotein-cholesterol levels.
N. Engl. J. Med. 305, 1455 (1981)

29. Hoops M., Kupke I.R.:
Improved method for the enzymatic microdetermination of cholesterol in plasma lipoproteins
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16, 663 (1978)

30. Huttunen J.K., Länsmies E., Voutilainen E., Ehnholm C., Hietanen E., Penttilä I., Siitonen O., Rauramaa R.:
Effect of moderate physical exercise on serum lipoproteins
Circulation 60, 1220 (1979)

31. Kashyap M.L., Srivastava L.S., Hynd B.A., Perisutti G., Brady D.W., Gartside P., Glueck C.J.:
The role of high density lipoprotein apolipoprotein C II in triglyceride metabolism
Lipids 13, 933 (1978)

32. Klose G., Greten H.:
Schützt HDL-Cholesterin vor Herzinfarkt?
Med. Klin. 75, 67 (1980)

33. Kostner G., Alaupovic P.:
Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins. Separation and quantification of the lipoprotein families occuring in high density lipoproteins of human plasma
Biochemistry 11, 3419 (1972)

34. Kupke I.R.:
Enzymatic microdetermintion of plasma lipoprotein cholesterol without ultracentrifugation
Clin. Chim. Acta 95, 123 (1979)

35. Kupke I.R., Zeugner S., Gottschalk A., Kather B.:
Differences in lipid and lipoprotein concentrations of capillary and venous blood samples
Clin. Chim. Acta 97, 279 (1979)

36. Kupke I.R., Zeugner S., Gottschalk A.:
Comparison of two micromethods for determination of lipoprotein cholesterol in plasma
Clin. Chem. 25, 1795 (1979)

37. Levine J.B., Zak B.:
Automated determination of serum total cholesterol
Clin. Chim. Acta 10, 381 (1964)

38. Levy R.I.:
High density lipoproteins 1978 — an overview
Lipids 13, 911 (1978)

39. Lewis B.:
The LDL theory and the HDL hypothesis
Diet and Drugs in Atherosclerosis , 1 (1980)

40. Logan R.L., Riemersma R.A., Thomson M., Oliver M.F., Olsson A.G., Walldius G., Rössner S., Kaijser L., Callmer E., Carlson L.A., Lockerbie L., Lutz W.:
Risk factors for ischaemic heart disease in normal men aged 40
Lancet 1, 949 (1978)

41. Lopes-Virella M.F., Stone P., Ellis S., Colwell J.A.:
Cholesterol determination in high density lipoproteins separated by three different methods
Clin. Chem. 23, 882 (1977)

42. Malmendier C.L., Christophe J., Amerydkx J.P.:
Separation and characterization of new apoproteins from human plasma high density lipoproteins
Clin. Chim. Acta 99, 167 (1979)

43. Manual of labor operations, lipid research clinics program, lipid and lipoprotein analysis
DHEW Publ. No. (NIH) 75 (1974)

44. Marx J.L.:
The HDL: The good cholesterol carriers?
Science 205, 677 (1979)

45. Miller G.J., Miller N.E.:
Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease
Lancet 1, 16 (1975)

46. Miller G.J., Miller N.E., Ashcroft M.T.:
Inverse relationship in Jamaica between plasma high-density-lipoprotein cholesterol concentration and coronary disease risk as predicted by multiple risk-factor status
Clin. Sci. Mol. Med. 51, 475 (1976)

47. Miller N.E., Thelle D.S., Førde O.H., Mjøs O.D.:
The Tromsø Heart Study. High-density lipoprotein and coronary heart disease: A prospective case-control study
Lancet 1, 965 (1977)

48. Mjøs O.D., Thelle D.S., Førde O.H., Vik-Mo H.:
Family study of high density lipoprotein cholesterol and the relation to age and sex. The Tromsø Heart Study
Acta Med. Scand. 201, 323 (1977)

49. Morris J.N., Heady J.A., Raffle P.A., Robert C.G., Pars J.W.:
Vigorous exercise in leisure-time and the incidence of coronary heart disease
Lancet 1, 333 (1973)

50. Nikkilä E.A.:
Metabolic regulation of plasma high density lipoprotein concentrations
Eur. J. Clin. Invest. 8, 111 (1978)

51. Paffenberger R.S., Hale W.E.:
Work activity and coronary heart mortality
N. Engl. J. Med. 292, 545 (1975)

52. Patsch J.R., Gotto jr. A.M., Olivecrona T., Eisenberg S.:
Formation of high density lipoprotein$_2$ - like particles during lipolysis of very low density lipoproteins in vitro
Proc. Natl. Acad. Sci. 75, 4519 (1978)

53. Rhoads G.G. Gulbransen C.L., Kagan A.:
Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii-Japanese men
N. Engl. J. Med. 294, 293 (1976)

54. Röschlau P., Berndt E., Gruber W.:
9th International Congress on Clinical Chemistry
Toronto 1975, Abstract No. 1

55. Schneider J.:
High Density Lipoproteins, alte Hoffnung und neue Fakten im Kampf gegen die Arteriosklerose
Z. Allg. Med. (Stuttg) 55, 1099 (1979)

56. Schneider J., Boldt J., Leyhe A., Kaffarnik H.:
HDL-cholesterol, peripheral and coronary vascular disease in high age groups
Atherosclerosis 35, 487 (1980)

57. Small D.M.:
Cellular mechanisms for lipid deposition in atherosclerosis
N. Engl. J. Med. 297, 873 (1977)

58. Sodhi H.S., Lee G., Joye J.A., Clifford C.K., Mason D.T.:
Plasma high density lipoproteins and other risk factors in angiographically documented coronary artery disease
Artery 6, 220 (1979)

59. Stanhope J.M., Sampson V.M., Clarkson P.M.:
High density lipoprotein cholesterol and other lipids in a New Zealand biracial adolescent sample
Lancet 1, 968 (1977)

60. Streja D., Mymin D.:
Moderate exercise and high-density lipoprotein-cholesterol
J. Amer. Med. Assoc. 242, 2190 (1979)

61. Walker A.R.P., Faith Walker B.:
High high-density-lipoprotein cholesterol in African children and adults in a population free of coronary heart disease
Brit. Med. J. 2, 1336 (1978)

62. Warnick G.R., Albers J.J.:
A comprehensive evaluation of the heparin-manganese precipitation procedure for estimating high-density-lipoprotein cholesterol
J. Lipid Res. 19, 65 (1978)

63. Wood P.D., Haskell W.L.:
The effect of exercise on plasma high density lipoproteins
Lipids 14, 417 (1979)

Schlußwort

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Berchtold, danke ich für die Überlassung des Themas, sowie dafür, daß er mich von Anfang an persönlich betreut und mir immer geduldig beigestanden hat.

Mein Dank gilt auch Frau Professor Kupke, die mir die für die Arbeit notwendigen Daten überließ und mir insbesondere notwendige Ratschläge zur Statistik und Methodik gab.

Herrn Professor Berger sei gedankt für seine Vermittlung und mitfühlende Unterstützung.

Ich danke Frau Zeugner, Frau Gottschalk und Frau Kather aus dem klinisch-chemischen Laboratorium der Kinderklinik für die Beschaffung von Krankendaten.

Besonderen Dank an Frau Hansen, Frau Schubert und Frau Goesseringer von der Ernährungsberatung der Medizinischen Klinik E; ohne ihre Hilfe hätte meine Suche in den verschiedenen Krankendateien noch langsamer vonstatten gehen müssen.

Frau Broermann aus dem Stoffwechsellabor der Medizinischen Klinik E stand mir mit tausend Ratschlägen zur Seite, sie stellte mir den Rechner zur Verfügung und unterstützte mich bei der Suche nach den zugehörigen Programmen; ihr danke ich für ihre unersetzliche Hilfe.

Nicht zuletzt muß ich Frau Feldbrügge erwähnen; sie überraschte mich sehr mit einer Reinschrift meiner Dissertation, die meine eigenen Reinschrift-Versuche in den Schatten stellten. Vielen Dank.

Diese Arbeit wurde durch den SFB 113 (Projekt H2 Jörgens) und die Dr. Anton Betz-Stiftung, Düsseldorf, gefördert.

Lebenslauf

Am 26. November 1952 wurde ich in Bardenberg bei Aachen als Sohn des Flugzeugbauingenieurs Heinz Kensche und seiner Frau Katharina, geb. Kühner, geboren.

Im Jahre 1959 wurde ich in die evangelische Volksschule in Herzogenrath bei Aachen eingeschult. Im selben Jahr vollzog meine Familie einen Wohnungswechsel nach Uhingen, Kreis Göppingen, in Baden-Württemberg. Dort besuchte ich die Volksschule bis April 1963. Von 1963 an war ich Schüler des Freihof-Gymnasiums in Göppingen, wo ich im Juni 1972 die Reifeprüfung ablegte.

Als meine Studienplatzbewerbung 1972 von der ZVS abgelehnt wurde, leistete ich bis Dezember 1973 einen 15-monatigen Grundwehrdienst ab, den ich im Sanitätsdienst verbrachte. Ab 1974 arbeitete ich als pflegerische Hilfskraft; zunächst in der Urologischen Klinik des Katharinen-Hospitals, Stuttgart; von September 1974 bis April 1978 in der Klinik Golzheim, Düsseldorf.

1975 heiratete ich meine Frau Dagmar, geb. Prahl, gen. Brose; unsere beiden Söhne wurden 1976 und 1978 geboren.

Im April 1978 begann ich mein Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf. Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1980, den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im März 1981.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, daß die vorliegende Arbeit von mir ohne unerlaubte Hilfe verfasst wurde.
Des weiteren versichere ich, daß diese Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Thomas Kensche